

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1913-1914 — N° 87

Travail de la Clinique des Maladies cutanées et vénériennes
DE L'ANTIQUAILLE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
THÉRAPEUTIQUE ARSÉNICALE
dans le
Traitement de la Syphilis

LE TÉTRAOXYDIPHOSPHAMINODIARSENOBENZÈNE
(1116 OU GALYL)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 23 Décembre 1913

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André ROMEY

Né à Toulon (Var), le 21 Décembre 1888

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE



LYON

IMPRIMERIE J. PRUDHOMME
32, Cours Gambetta, 32

1913

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
THÉRAPEUTIQUE ARSÉNICALE
dans le
Traitement de la Syphilis

LE TÉTRAOXYDIPHOSPHAMINODIARSENOBENZÈNE
(1118 ou GALYL)

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1913-1914 — N° 87

Travail de la Clinique des Maladies cutanées et vénériennes

DE L'ANTIQUAILLE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

THÉRAPEUTIQUE ARSÉNICALE

dans le

Traitement de la Syphilis

LE TÉTRAOXYDIPHOSPHAMINODIARSENOBENZÈNE

(1116 OU GALYL)

THÈSE

PRÉSENTÉE

À LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 23 Décembre 1913

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André ROMEY

Né à Toulon (Var), le 21 Décembre 1888

DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE



LYON

IMPRIMERIE J. PRUDHOMME

32, Cours Gambetta, 32

1913

PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. HUGOUNEQ. DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE,
LEPINE, PIERRET, BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER. ROQUE. BARD. X... X...
Cliniques chirurgicales.	FABRE. ROLLET. NICOLAS. LEPINE (J.). WEILL. POLLOSSON (A.). CLUZET. HUGOUNEQ. MOREL. MOREAU. GUIART. TESTUT. RENAUT. MORAT. COLLET. LESIEUR. PAVIOT. POLLOSSON (M.). COURMONT (P.). MARTIN (Etienne) COURMONT (J.). PIC FLORENCE.
Clinique obstétricale et Accouchements.	
Clinique ophtalmologique.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies mentales	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies des femmes	
Physique médicale.	
Chimie médicale et pharmaceutique	
Chimie organique et Toxicologie.	
Matière médicale et Botanique.	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	
Anatomie	
Anatomie générale et Histologie	
Physiologie	
Pathologie interne	
Pathologie et Thérapeutique générales.	
Anatomie pathologique.	
Médecine opératoire	
Médecine expérimentale et comparée.	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique	
Pharmacologie.	

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET,

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements.	COMMANDEUR,	—
Embryologie	LATARJET,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique.	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale.	VILLARD,	—
Clinique infantile	MOURIQUAND,	—
Déontologie et médecine professionnelle.	X...	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	LATARJET.	MOURIQUAND.	FROMENT,
COMMANDEUR.	BRETIN.	ARLOING (F.).	THEVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE	LERICHE.	GUILLEMARD.	PIÉRY.
LAROYENNE.	THEVENOT (Léon)	POLICARD.	COTTE.
VORON.	TAVERNIER.	GARIN.	DUROUX.
NOGIER.	CADE.	SAVY.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. NICOLAS, Président; PIC, Assesseur;
MM. GUILLEMARD et THEVENOT (Lucien), Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

A MON PÈRE LE LIEUTENANT-COLONEL ROMÉY

DE L'ARTILLERIE COLONIALE

Officier de la Légion d'honneur

Sa vie est toute de devoir, de travail
et de sacrifice.

Je voudrais, en lui dédiant ce modeste
ouvrage, lui donner une preuve de ma
profonde admiration,

A MA MÈRE

Dont la délicate tendresse a toujours
cherché mon bonheur.

A MA SŒUR

A MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR B. LAUGIER

Médecin en chef de la Marine en retraite

Professeur agrégé d'Accouchements

Officier de la Légion d'honneur

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Professeur de Clinique dermatologique et syphiligraphique
Médecin des Hôpitaux

Avec lui nous avons appris les premières notions de dermatologie. Nous garderons toujours le souvenir de son enseignement si précis et de sa grande bonté.

Il nous fait aujourd'hui le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, nous tenons à lui adresser ici nos sentiments de très respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOUTOT

Chef de Clinique à la Faculté

C'est à lui que nous devons le sujet de notre thèse. Il nous a aidé de ses précieux conseils, nous réservant toujours le meilleur accueil. Nous le prions de croire à notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
Lucien THÉVENOT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
GUILLEMARD

Ils nous font aujourd'hui le grand honneur de faire partie de notre jury. Nous les prions d'agréer l'expression de notre respectueuse gratitude,

A M. LE MÉDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE MAROTTE

Major de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Chevalier de la Légion d'honneur

Sentiments de respectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES

DE L'ÉCOLE ANNEXE DE MÉDECINE NAVALE DE TOULON

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MÉDECINE DE LYON

ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

L'étude du traitement de la syphilis a été depuis bien longtemps l'objet de nombreux travaux ; nombreux sans doute sont ceux que l'on écrira encore sur ce sujet.

C'est que, malgré les grands progrès réalisés ces dernières années par la thérapeutique employée contre cette terrible maladie, le médicament nettement spécifique, réellement curateur, facile à employer sans danger et sans accident reste encore à trouver.

Cette recherche occupe bien des chimistes, cela se comprend, car on connaît toutes les complications, toutes les conséquences qu'entraîne après elle la syphilis.

Certes, il vaut bien mieux prévenir que guérir, et la question de l'immunisation est actuellement toute à l'ordre du jour.

Depuis la démonstration de l'inoculabilité de la syphilis au singe par Roux et Metchnikof, la découverte de l'agent microbien par Schaudinn et tout récemment, sa culture par Noguchi, on a cherché un moyen de rendre notre organisme réfractaire à la syphilis.

Jusqu'à présent, les résultats n'ont pas été très heureux.

Aussi, en attendant et en souhaitant que le problème si plein d'intérêt de l'immunisation par les virus spécifiques atténués, ou par la sérothérapie trouve une solution pratique, on doit se contenter des moyens acquis pour lutter contre cette terrible infection et on doit prendre en considération, étudier, expérimenter toutes les préparations nouvelles qui semblent avoir quelque action dans le traitement de la spécificité.

Dans ce but, MM. Nicolas et Moutot ont tenu à expérimenter d'une façon aussi complète que possible la série des dérivés arsénicaux récents : Salvarsans et Néo-Salvarsans, et, enfin, la préparation plus nouvelle de M. le Professeur Mouneyrat. Ils ont bien voulu nous confier les résultats de leurs recherches et nous charger d'étudier cette dernière préparation.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Il est certes curieux en commençant de jeter un coup d'œil d'ensemble sur l'évolution des traitements opposés à la syphilis.

C'est vers le milieu du XV^e siècle, on le sait, que la syphilis fit son apparition en Europe. Considérée par les uns comme une punition divine infligée aux hommes, par les autres, comme une épidémie d'origine sidérale, les médecins tout d'abord se refusèrent ne voulant pas traiter un mal auquel ils ne comprenaient rien.

Peu après, en rapprochant les manifestations cutanées spécifiques de certaines dermatoses, on eut l'idée d'expérimenter un remède depuis longtemps employé contre ces dernières affections, je veux parler du mercure.

Pendant quelque temps il obtint un grand succès, mais bientôt, quels méfaits, quels désastres surgirent de son emploi déréglé et excessif. Son heure de vogue est passée et on revient pour un temps à d'autres médicaments aussi inoffensifs que sans action thérapeutique.

Puis on revient au mercure. En 1836, Wallace applique l'iodure de potassium au traitement de la syphilis et Ricord en limite l'indication aux accidents tertiaires.

Ce sont ces deux médicaments, mercure et iodure de potassium qui, jusqu'à ces dernières années, se sont partagés la faveur des médecins.

L'iodure n'est, en quelque sorte, qu'un adjuvant du mercure à action bien limitée; le mercure a l'inconvénient d'une toxicité très élevée par rapport à son activité thérapeutique. Aussi, de nombreux médecins ont recherché un médicament qui soit à la fois actif au maximum et toxique au minimum.

Le corps vers lequel on s'est tourné, l'arsenic, était connu depuis longtemps. Depuis longtemps on connaissait les propriétés anti-putrides, anti fermentescibles des acides arsénieux et arséniques. Malheureusement, si ces corps sont très actifs ils sont aussi très toxiques, et ce n'est qu'avec l'apparition de leurs composés organiques que leur emploi chez l'homme pour le traitement des maladies infectieuses a pu être tenté.

Nous dirons quelques mots ici de la conception originale du Professeur Ehrlich, sur la façon dont semblent agir les médicaments au cours des maladies infectieuses. Toute la chimiothérapie est dominée par le principe : *corpora non agunt nisi fixata* (les corps n'agissent pas s'ils ne sont pas fixés). Pour le professeur allemand, les parasites possèdent des cepteurs spécifiques différents capables de fixer certains composés chimiques correspondants; théorie analogue à celle qui explique l'action des toxines nuisibles sur les cellules.

Certains chimiocepteurs peuvent se retrouver iden-

tiques sur des espèces de parasites très différentes sans être l'apanage d'une seule espèce déterminée. C'est la connaissance de ce fait qui peut expliquer comment certains médicaments peuvent exercer une action favorable dans plusieurs maladies.

Si l'on crée des médicaments spécifiques, la première condition est qu'ils possèdent un groupement spécial ayant de l'affinité pour au moins un des chimioécepteurs du parasite. C'est une condition *sine qua non* de l'action du toxique. Elle n'est cependant pas suffisante et, en général, un parasite peut fixer une centaine de produits, quelques-uns seulement étant aptes à amener sa destruction.

C'est que, dans la substance thérapeutiquement active, il ne suffit pas qu'il y ait un groupe fixateur, un haptophore, il faut qu'il y ait aussi un autre groupe toxique ou toxophore.

On arrive aisément à avoir des produits qui peuvent tuer avec facilité des parasites lorsque ces parasites évoluent à l'extérieur de l'organisme, mais il faut compter avec les cellules délicates de l'organisme lorsqu'il s'agit d'une infection interne.

Certains désinfectants, excellents comme désinfectants externes, peuvent nuire considérablement à l'organisme car ils ne sont pas seulement parasitotropes, mais encore organotropes.

C'est du rapport de ces deux tropismes parasitotropes et organotropes que dépend l'utilisation d'un agent chimique dans la désinfection interne.

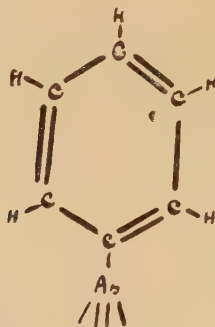
L'idéal serait d'arriver à un produit qui soit au maximum parasitotrope et au minimum organotrope.

Les composés organiques de l'arsenic, cacodylates et méthylarsinates, introduits dans la thérapeutique par le Professeur Armand Gauthier et appliqués par ce dernier au traitement de la tuberculose, semblent le mieux répondre aux conditions énoncées précédemment.

En effet, avec ces médicaments, où l'arsenic se trouve engagé dans des combinaisons organiques, on peut faire absorber à l'homme des doses élevées d'arsenic, car il n'y a aucun rapport entre la toxicité de ces corps et leur teneur arsenicale.

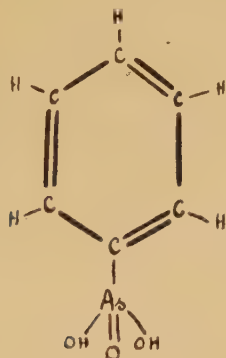
On administra ces composés aux syphilitiques et, en 1901, Danlos entreprit une étude sur ce sujet ; il montra quels bons résultats en pouvait en attendre.

Récemment, on a établi qu'un composé arsenical organique, pour être actif, devait renfermer dans sa molécule le groupement phénil-arsenic : C^6H^5As ou en développant :



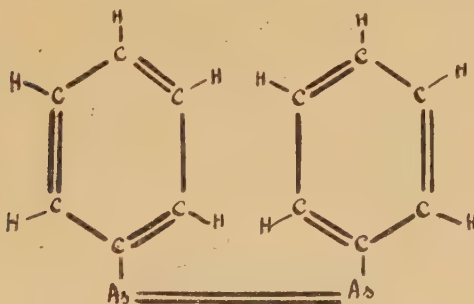
En effet, toutes les préparations employées avec quelques succès dans les affections à spirilles et à trypanosomes dérivent soit de :

1^o l'acide phénil arsenique $C^6 H^5 As O^3 H^2$ ou en développant



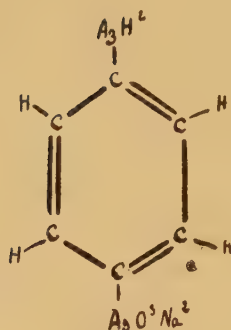
soit de :

2^o l'arsenobenzol $(C^6 H^4 As)_2$ ou en développant



Ce dernier corps a été découvert en 1881 par Michaëlis, c'est lui qui a donné naissance au 606 comme nous le verrons plus loin.

En 1861, Béchamp partant de l'acide phénilarsonique remplaça un H par un groupement aminogène $As H^2$ et nous donna l'acide paraaminophénil arsenique dont le composé sodique n'est autre que l'Atoxyl.



Ce corps servit à Ehrlich pour préparer l'atoxylate de mercure, l'arsacétine.

En 1907, Uhlenuth, Lasar, Hoffmann, Salomon, emploient l'atoxyl avec quelques succès dans le traitement de la syphilis.

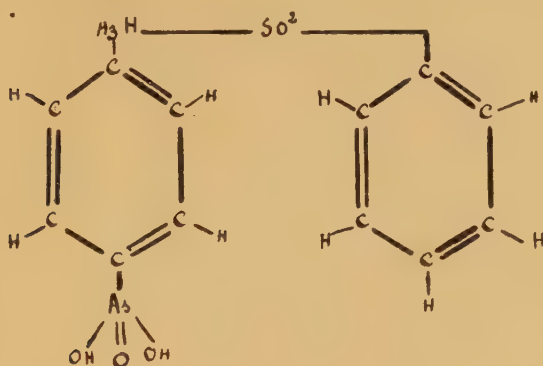
La même année, ils étudient l'action de l'atoxylate de mercure chez des lapins atteints de lésions scrotales spécifiques, le médicament se montra très efficace, trop efficace même, puisque non seulement les spirochètes, mais aussi les lapins moururent d'intoxication.

En 1909, M. Mouneyrat, élève d'Armand Gauthier, rechercha si l'introduction de groupements nouveaux dans la molécule de l'atoxyl ne conduirait pas à l'obtention de composés plus actifs et en même temps moins toxiques. Il vit ainsi que la fonction amine pouvait être remplacée par la fonction oxydrile ou encore qu'on pouvait accumuler les deux fonctions dans la même molécule.

Le corps le plus satisfaisant fut obtenu en combinant l'acide benzène sulfonique à l'acide atoxylique ; il reçut le nom d'Hectine. Sa formule est ;



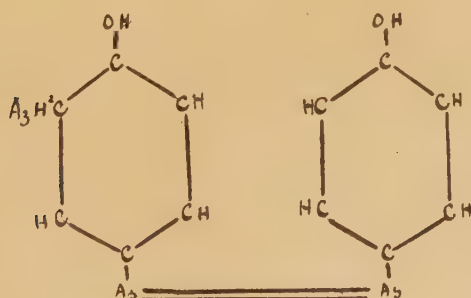
où en développant :



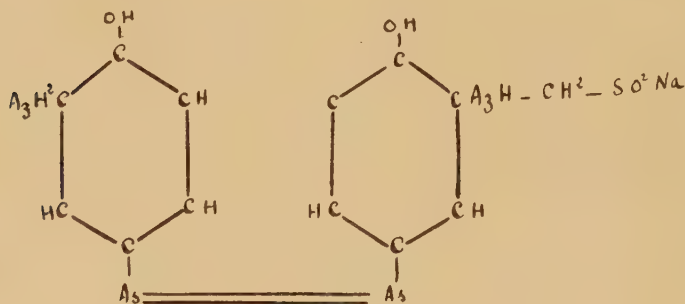
son composé mercuriel est l'hectargyre.

On connaît les résultats obtenus avec ces préparations dans le traitement spécifique.

Revenons maintenant au second groupement ou arsenobenzol. Ce corps repris par Ehrlich et Bertheim, donna par remplacement de 2 H dans chaque noyau benzénique par une fonction OH et une fonction Az H² le dioxydiaminodiarsenobenzène, ou 606, ou salvarsan.



C'est ce dernier, qui par substitution d'un groupement méthylsulfoné à un des H de la fonction amine donna un corps dont le composé sodique n'est autre que le 914 ou néosalvarsan.



On sait que l'on reproche aux préparations d'Ehrlich : leur pouvoir congestionnant et leur action neurotrope, pouvoir congestionnant et action neurotrope dus non pas tant, semble-t-il, à la présence d'arsenic dans la molécule, mais aux groupements fonctionnels qui en plus ou moins grand nombre accrochent sa molécule sur la cellule nerveuse.

Aussi on a cherché ces derniers temps à arriver à de nouveaux dérivés organiques arsénicaux aussi actifs que possible sur le pirochète et dans lesquels des groupements fonctionnels mieux choisis feraient disparaître ou tout au moins diminuer les inconvénients présentés par les préparations du Docteur Ehrlich.

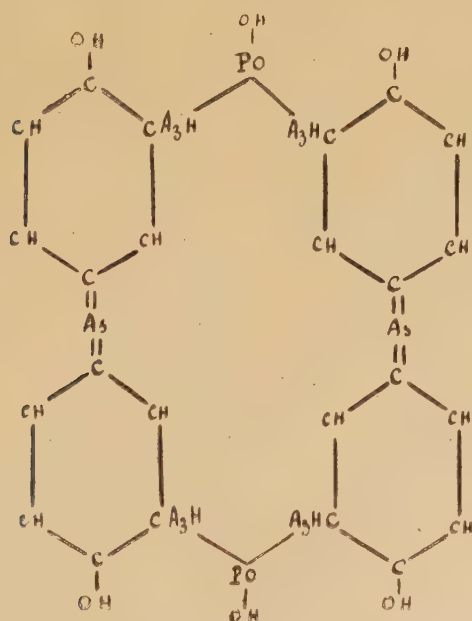
Un des derniers venus parmi ces composés est le tétraoxydiphosphaminodiarsénobenzène ou 1116, c'est de ce dernier corps que nous allons nous occuper dans ce qui va suivre.

CHAPITRE II

Etude Physico-chimique

Physiologique — Toxicologique

Le galyl ou tétraoxydiphosphaminodiarsenobenzène, plus souvent désigné par son numéro de préparation 11116, a pour formule développée



Il diffère donc du salvarsan et du néo-salvarsan par l'introduction du phosphore dans sa molécule.

Le poids moléculaire de ce composé arséniophosphoré est 934.

Sa teneur en arsenic est de 35,3 pour 100 et sa teneur en phosphore est de 7,2 pour 100.

Il se présente sous la forme d'une poudre jaunâtre sans saveur et d'une odeur particulière, insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, la benzine et la plupart des dissolvants neutres.

Si l'on place ce corps en présence d'une solution étendue de carbonate de soude il se dissout presque instantanément en donnant à la solution une coloration légèrement jaunâtre.

Dans des récipients stérilisés et à l'abri de l'air, cette solution peut se conserver sans altération pendant plusieurs mois.

Si l'on place dans une éprouvette cette solution et qu'on y ajoute jusqu'à saturation de l'alcool ou du chlorure de sodium, on voit se précipiter le sel alcalin du IIII6. Ce sel se redissout très bien dans l'eau pour donner des solutions neutres aux réactifs indicateurs.

En ajoutant à une solution de sel alcalin de IIII6 un peu de perchlorure de fer on obtient une belle coloration violette.

Si au lieu du perchlorure de fer on ajoute de l'alun de fer on obtient une coloration violet brun.

Lorsqu'on ajoute à une solution alcaline de sel de galyl de l'acide chlorhydrique on voit rapidement se précipiter sous forme de masses floconneuses le IIII6 à l'état

d'acide ; ce précipité se redissout d'ailleurs très bien dans une solution de carbonate de soude.

Au point de vue physiologique, le 1116 possède les propriétés suivantes :

Absorbé par la voie digestive, il n'a aucune action parasiticide et semble perdre toutes ses propriétés. Le docteur Dupont, qui a essayé de donner le galyl par la bouche, a noté que par cette voie à la dose de 1 centigramme par kilog, il détermine une diarrhée très forte et durant deux ou trois jours, son activité vis-à-vis du tréponème devenant à peu près nulle.

L'administration du 1116 par la voie rectale n'a pas encore été tentée, peut-être donnerait-elle de meilleurs résultats.

Pour les doses de 45 à 50 centigrammes son élimination est complète au bout de 4 ou 5 jours.

Au point de vue de la localisation du 1116 sur les différents organes ou tissus il semble bien que d'après les recherches très précises qui ont été faites, que le 1116 administré à des doses même supérieures aux doses thérapeutiques, ne se fixe jamais sur les éléments nerveux, il n'est pas neurotrope.

On ne le retrouve pas non plus dans la rate et dans le rein.

Mais au contraire on le retrouve dans la peau, les poils, les ongles, la paroi intestinale, le foie, le sang.

Dans le sang deux heures environ après une injection de 1116, on note une mononucléose assez intense.

Six à dix jours après l'injection il se produit une augmentation très sensible des globules rouges et une élévation du taux de l'hémoglobine.

Sous l'influence du 1116 on voit souvent le rapport azoturique s'élever sensiblement, ce qui indique en quelque sorte une accélération de la nutrition générale.

L'action trypanosomicide et spirillicide est indiscutable aussi bien in vivo que in vitro, comme l'ont montré de nombreuses expériences faites vis-à-vis du trypanosoma gambiense et du sypocheta Duttoni.

Toxicité. — Les expériences entreprises pour déterminer la toxicité du 1116 n'ont qu'une valeur toute relative. On sait qu'il existe des différences considérables pour les résistances offertes par divers animaux à une même préparation.

Les deux animaux qui semblent posséder la même résistance que l'homme vis-à-vis des arsenicaux sont le singe et le chevreau et nous rapporterons ici les très intéressantes et très complètes recherches faites par le docteur Dupont, médecin de 1^{re} classe de l'Assistance médicale en Afrique Occidentale Française pour déterminer la toxicité comparée du 606 et du 1116.

Toxicité comparée sur le chevreau, du 606 et du 1116

VOIE INTRA-PÉRITONÉALE.

606 :

SOLUTION EMPLOYÉE :

606 1 gramme.

Soude Q. s. pour précipiter et redissoudre.

Sérum salé à 6 p. 1.000. Q. s. pour 300 c. c.

A. *Poids du chevreau : 14 kilos.*

4 centigrammes par kilo.

L'injection paraît devoir être bien supportée, mais le lendemain de l'injection l'animal présente brusquement de la contracture des pattes et du cou, se couche et meurt en une demi-heure.

B. *Poids du chevreau : 7 kilos,*

1^{er} jour 4 centigrammes par kilo.
bien supporté.

15^e jour 5 centigrammes par kilo.

L'injection paraît devoir être bien supportée, mais trois jours après l'injection, l'animal présente, comme précédemment, de la contracture, et meurt en moins d'une heure.

1116 :

SOLUTION EMPLOYÉE :

1116 1 gramme.

Solution de carbonate de soude à 15 gram-

mes par litre 300 c. c.

Poids du chevreau : 14 kilos 500.

1^{er} jour 4 centigrammes par kilo.
bien supporté.

15^e jour 5 — —
bien supporté.

29^e jour 6 — —

Mal supporté. Diarrhée persistante ; amaigrissement.

L'animal meurt le 45^e jour de l'expérience.

Dans les conditions de l'expérience, il semble donc que la dose mortelle de 606 soit de 4 à 5 centigrammes par kilo ; tandis que pour le 1116, elle semble être de 6 centigrammes par kilo.

VOIE INTRA-VEINEUSE.

606 :

SOLUTION EMPLOYÉE :

606	1	gramme.
Soude	Q. s.	pour précipiter et redissoudre.
Sérum salé à 6 p. 1.000. . .	Q. s.	pour 300 c. c.
7,5 centigrammes par kilo. . .		mort en 19 heures.
6,25 —	— . .	— 6 —
5 —	— . .	diarrhée pendant 4 jours ; puis amélioration ; survie de 25 jours.
3,75 —	— . .	paraît bien supportée ; puis mort brusque au 11 ^e jour.
2,50 —	— . .	paraît bien supportée ; mais au 5 ^e jour, une forte diarrhée s'installe et l'animal meurt au 7 ^e jour.
3 —	— . .	diarrhée légère, survie.

1116.

SOLUTION EMPLOYÉE :

1116	1	gramme.
Carbonate de soude . . .	1	gr. 50 centigr.
Sérum solé à 6 p. 1.000. . .	Q. s.	pour 300 c. c.,
7,5 centigrammes par kilo. .		mort en 56 heures.
6,25 —	3	—
5 —	4	—
3,75 —	6 ^e	jour.
3 —		survie.

Donc, dans les conditions de l'expérience, les doses mortelles seraient sensiblement les mêmes : soit 3 à 4 centigrammes par kilo d'animal pour le 606 et le 1116.

Le Docteur Dupont a également recherché la variation de la toxicité du 1116 suivant la richesse en carbonate de soude de la solution injectée.

A. SOLUTION EMPLOYÉE :

1116	1	gramme.
Solution de $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ à 15 gr. par lit.	300	c. c.
7 centigrammes par kilo		mort en 3 heures.
6 —	5	—
5 —		survie.

B. SOLUTION EMPLOYÉE ;

1116	1	gramme.
Solution de $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ à 25 gr. par lit.	300	c. c.
7 centigrammes par kilo		mort en 21 heures.
7 —	26	—
6 —		survie.
6 —		—

Donc en solution hypercarbonatée le 1116 voit sa toxicité passer de 5 à 6 centigrammes par kilo d'animal.

Enfin le Docteur Dupont a recherché la toxicité du 1116 injecté au chevreau aux doses non mortelles répétées.

Il injecte, tous les 3 jours, dans le péritoine, à un chevreau de 14 kilos, 3 centigrammes par kilo de 1116.

SOLUTION :

1116 1 gramme.
Solution de $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ à 15 grammes par litre. 300 c. c.

L'animal reçoit 10 injections de chacune 42 centigrammes de 1116, soit au total 4 gr. 20 centigrammes. Aucun phénomène toxique n'est observé, sauf un peu de diarrhée au début. Le poids, au 27^e jour, est de 13 kil. 500.

Le Docteur Dupont conclut que le 1116 est une fois et demie moins toxique que le 606.

Il ne donne pas lieu à ces morts tardives et brusques provoquées par le 606 chez quelques-uns des animaux des expériences précédentes, et qui ont pour causes des lésions nerveuses.

Enfin le 1116, semble-t-il, ne s'accumule pas.

Après ces expériences, on a tenté d'administrer à l'homme le 1116,

A la clinique des maladies cutanées et vénériennes de l'Antiquaille, MM. Nicolas et Moutot ont bien voulu nous communiquer une trentaine d'observations de malades traités par le 1116. Nous allons étudier les résultats obtenus. Mais auparavant, nous devons dire quelques mots de la technique employée pour l'administration à l'homme.

CHAPITRE III

Technique opératoire

Dans le traitement de la syphilis l'administration du galyl peut se faire de deux façons :

1° Administration intramusculaire ;

2° Administration intraveineuse.

1° *Administration intramusculaire.* — La région d'élection est toujours la région lombaire. On fait dans les masses musculaires de cette région de chaque côté du rachis deux injections d'un demi-centimètre cube chacune.

La préparation injectée est une émulsion renfermant de 0,20 centigrammes à 0,30 centigrammes de corps actif par centimètre cube.

La formule donnée par M. le Professeur Mouneyrat est la suivante :

III 6 2 à 3 grammes

Huile d'olive neutre

lavée à l'alcool 10 centimètres cube

L'appareil employé pour effectuer cette injection peut être une seringue de Luer ou de Pravaz convenablement

stérilisée. Mais on a imaginé de nouvelles ampoules auto-injectables dans le but d'éviter toutes manipulations au médecin.

Ces ampoules sont constituées de la façon suivante : un tube effilé fermé et rodé à l'une de ses extrémités et ouvert à l'autre. Ce tube contient l'émulsion à injecter. Cette émulsion est maintenue dans le tube par un cylindre de caoutchouc formant bouchon ; ce cylindre peut glisser dans le tube à frottement doux et former piston ; sur ce piston vient s'appuyer un agitateur en verre maintenu par un capuchon en caoutchouc.

Lorsqu'on veut utiliser l'ampoule on l'agite, on brise la pointe, et on ajuste la partie rodée à l'aiguille enfoncée dans le muscle. On appuie lentement et doucement sur l'agitateur et le contenu de l'ampoule passe dans le muscle.

Cette méthode donnerait, d'après les renseignements qui nous ont été communiqués par Monsieur le docteur Balzer, d'excellents résultats ; le seul reproche qu'on puisse lui faire c'est qu'à la suite de ces injections la région reste douloureuse pendant quelque temps. Encore faut-il remarquer que l'intensité et la durée de la douleur varient beaucoup suivant les individus.

2° *Administration intraveineuse.* — L'injection se fait habituellement au pli du coude dans la veine. On peut soit se servir d'une seringue ordinaire, soit employer des ampoules auto-injectables.

Dans le premier cas, la solution à injecter est préparée en versant dans une éprouvette la quantité nécessaire de serum carbonaté et en y ajoutant la poudre de galyl peu à peu et non en un seul jet. On agite pour faciliter la disso-

lution. Il semble que la préparation du 1116 est assez stable et s'oxyde difficilement.

On fait l'asepsie de la région. On place au-dessus du pli du coude un lien en caoutchouc suffisamment serré pour arrêter la circulation veineuse et non la circulation artérielle. On recommande au malade de faire avec les doigts des mouvements de flexion et d'extension, afin d'augmenter le plus possible la quantité de sang arrivant à la partie distale du membre.

Dans ces conditions les veines deviennent suffisamment visibles pour permettre sans trop de difficulté l'introduction de l'aiguille. On se rend compte que l'aiguille a bien pénétré dans la veine par l'écoulement d'un sang noirâtre.

On adapte alors la seringue remplie avec la solution. On desserre le lien en caoutchouc et on injecte lentement avec une faible pression le contenu de la seringue.

On doit surtout faire bien attention de ne pousser l'injection que lorsqu'on est sûr que l'aiguille est bien dans la veine, car si le liquide fusait dans le tissu cellulaire environnant il se produirait une boule d'œdème assez douloureuse que l'on traiterait et que l'on guérirait en quelques jours par des pansements humides.

On doit encore surveiller la stérilisation parfaite de tout le matériel et des solutions employées afin de diminuer autant que possible les chances d'infections. Dans ce but on peut employer comme pour les injections intramusculaires des ampoules auto injectables.

Il en existe actuellement deux types principaux. Le premier type est ainsi constitué :

Une grande ampoule en verre contient le sérum car-

bonaté. Dans cette ampoule au milieu du sérum, se trouve abandonnée à elle-même une petite ampoule fermée à la lampe et contenant le 1116. Cette petite ampoule est d'une résistance assez faible.

Au moment de l'emploi, un mouvement brusque de la grande ampoule projette la petite contre la paroi où elle vient se briser, mettant ainsi le sel en liberté ; la dissolution s'effectue rapidement.

On recueille les débris de verre dans un cœcum placé à la partie inférieure de la grande ampoule. On enlève ce cœcum et on adapte à sa place le tube de caoutchouc qui doit conduire la solution dans la veine.

Un deuxième type est ainsi établi :

Une ampoule en verre est fermée d'un côté par un cœcum, de l'autre, par un tube en verre ; ce tube en verre est comme invaginé dans l'ampoule.

L'ampoule contient le sérum carbonaté dissolvant, le tube contient le 1116. Cette dernière est maintenue dans le tube par un agitateur terminé en pointe, l'agitateur est fixé dans le tube par un capuchon en caoutchouc de telle façon que la partie pointue soit à peu de distance du fond du tube.

Le tout est stérilisé à 120° à l'autoclave.

Pour utiliser l'ampoule, on donne avec un corps dur un coup brusque sur l'agitateur dont la pointe vient briser le fond du tube ; le 1116 tombe dans le sérum et s'y dissout. Comme précédemment, on enlève le cœcum contenant les débris de verre et on adapte à sa place le tube de caoutchouc relié à l'aiguille.

Au moment de l'apparition des publications de MM. Ravaut et Duhot, sur la technique des injections de

914 en solutions concentrées, MM. Nicolas et Moutot ont tenu à expérimenter si pareille méthode était utilisable avec le 1116.

Une vingtaine d'injections ont été faites par ces auteurs, en abaissant progressivement les quantités de 25, 20, 15, 10 centimètres cubes pour des doses de 30 à 50 centigrammes de 1116.

Mais il convient d'ajouter que la question des injections intra-veineuses de 1116 concentré ne paraît pas du tout au point pour ces auteurs. En effet, la dissolution s'est toujours faite dans de mauvaises conditions et a toujours été incomplète ; une filtration soigneuse a toujours été obligatoire, d'où, en réalité, une diminution notoire des doses injectées. Aussi, jusqu'à modification des conditions de solubilité, l'emploi des solutions concentrées paraît être à rejeter.

Quelles quantités de 1116 doit-on injecter ?

Dans le cas des injections intra-musculaires, il suffirait de trois ou quatre séances espacées de huit jours dans lesquelles on injecterait chaque fois de 20 à 30 centigrammes de 1116, soit au total : 80 à 120 centigrammes.

Pour les injections intra-veineuses, seul mode d'administration qui ait été expérimenté à la clinique de dermatologie et de syphiligraphie par MM. Nicolas et Moutot, on a employé des doses variant entre 30 et 65 centigrammes par injection, et tous les malades traités ont reçu de trois à cinq injections, séparées par des intervalles variant entre cinq et treize jours suivant les réactions présentées.

CHAPITRE IV

Observations

OBSERVATION I

D... Emile, âgé de 32 ans, employé, entre à l'hôpital Saint-Pothin le 22 avril 1913.

L'affection a débuté il y a environ trois mois à la suite d'une écorchure que le coiffeur lui fit au menton en le rasant.

Le malade présente actuellement au niveau du menton une formation bourgeonnante, légèrement saillante, au-dessus de la surface de la peau, le sommet est fissuré, la dimension de la lésion est à peu près celle d'une pièce de 50 centimes.

Elle est environnée d'une zone formant une auréole rougeâtre.

Le malade présente de volumineux ganglions sous-maxillaires, ces ganglions sont indolores.

Un mois et demi environ après l'apparition du chancre survint l'éruption de roséole qui envahit progressivement tout le corps et qui dura environ une huitaine de jours. Actuellement on aperçoit encore quelques macules.

Depuis une quinzaine de jours le malade se plaint de maux de gorge et on note à l'examen de la cavité buccale, l'existence de plaques muqueuses sur les amygdales et sur la lèvre inférieure.

Le 22 Avril. Le malade reçoit une première injection intraveineuse de 40 centigrammes de 1116.

A la suite de cette injection le malade a présenté des vomissements et une diarrhée assez abondante.

La température le soir était de 39°2, le lendemain de 37°6, donc réaction thermique très nette quelques heures après l'injection. Par contre, rien à noter dans les urines. On fait au malade une nouvelle injection intra-veineuse de 50 centigrammes de 1116, rien d'intéressant à noter à la suite de cette injection.

Le 15 juillet. Les lésions ont complètement disparu. On fait au malade une dernière injection de salvarsan, 60 centigrammes.

Le 16 juillet. Le malade quitte l'hôpital ne présentant plus aucun accident.

OBSERVATION II

D... Jean, âgé de 32 ans, exerçant la profession de journalier, entre à l'hôpital Saint-Pothin le 13 juin 1913.

A son arrivée, ce malade est porteur de lésions localisées au niveau du prépuce et du sillon balano-préputial. L'affection a débuté le 5 juin 1913, c'est-à-dire une quinzaine de jours avant l'entrée.

A l'examen du malade, on note quatre ulcérations à peu près identiques et très rapprochées, deux de ces ulcérations sont situées en partie dans le sillon, en partie sur le prépuce. L'étendue des lésions est sensiblement celle d'une pièce de 1 franc.

Le fond est plat, les bords non décollés, induration très nette à la base. Dans les aines, gros paquet ganglionnaire, du côté droit l'un des ganglions est franchement plus gros que les autres. Tous sont indolores.

Le malade ne présente aucune autre manifestation.

Le 24 juin le malade reçoit une première injection intra-veineuse de 1116, 40 centigrammes, rien de saillant à noter après l'injection.

... La température le soir était de 38°4, le lendemain matin de 37°6, pas d'albumine dans les urines...

Le 1^{er} juillet, le malade reçoit une injection intra-veineuse de 45 centigrammes de salvarsan ; température 39°3 le soir, 37°5 le lendemain matin.

Le 8 juillet. Les lésions sont à peu près complètement cicatrisées, les ganglions persistent encore quoique un peu moins volumineux.

Le 28 juillet. On note la désinfiltration très marquée du chancre et la disparition presque complète des accidents secondaires muqueux.

On fait au malade une deuxième injection intra-veineuse de 1116 ; le malade ne présente pas de réaction thermique, sa température le soir était de 37°2, le lendemain matin de 36°7, rien à signaler dans les urines. Le malade après cette injection n'a pas eu de vomissements mais il a présenté encore une diarrhée assez abondante : 5 selles durant la nuit.

Le 6 août. Les accidents muqueux ont complètement disparu, le chancre est en bonne voie de guérison ; le malade reçoit une nouvelle injection de 55 centigrammes de 1116, pas de réaction thermique, pas d'albumine.

Le 14 août. Quatrième injection intra-veineuse de 60 centigrammes de 1116. Cette injection est aussi bien supportée que la précédente, pas de température, pas d'albumine.

Le 16 août. Tous les accidents ont disparu, le malade quitte l'hôpital.

OBSERVATION III

F... Ferdinand, âgé de 23 ans, exerçant la profession de manœuvre, entre à l'hôpital St-Pothin le 9 mai 1913.

Le malade a vu apparaître son chancre dans les premiers jours du mois d'avril. Ce chancre siégeait sur la verge dans le sillon balano-préputial, les bords n'étaient pas décollés, la base très nettement indurée.

Actuellement ce malade est en pleine période secondaire. Son chancre, quoique ayant un peu diminué, n'est pas encore cicatrisé.

Sur le corps on note une éruption cutanée maculo-papuleuse, constituée par des éléments assez rapprochés surtout au niveau du thorax et de la partie supérieure du dos.

Dans la bouche, on trouve des plaques muqueuses siégeant sur la face interne des joues et sur les amygdales. Sur la lèvre inférieure petite plaque muqueuse allongée ayant environ six ou sept millimètres de longueur.

On trouve, enfin, plusieurs condylomes au niveau des sillons génito-cruraux.

Le malade se plaint de céphalée violente et de gêne très grande à la déglutition.

Le 13 mai 1913. Le malade reçoit une injection intra-veineuse de 0.50 centigrammes de 1116. Après l'injection, le malade a eu quelques vomissements et a accusé des douleurs de tête très violentes.

La température, le soir de l'injection, était de 39° 7 ; le lendemain matin, 37°. Dans les urines on ne trouve pas de traces d'albumine.

20 mai. A la suite de l'injection de 1116 du 13 mai, il y a eu une amélioration considérable sur toutes les manifestations présentées par le malade.

Les plaques muqueuses ont disparu complètement et déjà, dès le lendemain de l'injection, le malade pouvait déglutir sans difficulté et a pu manger convenablement. La céphalée a disparu.

Aujourd'hui, huit jours après l'injection, les syphilides papuleuses se sont affaïssées, les syphilides condylomateuses ont presque complètement disparu sans aucun traitement local.

Le malade reçoit une nouvelle injection intra-veineuse de 0.60 centigrammes de 1116 ; rien d'intéressant à noter après cette injection qui est très bien supportée ; pas de réaction thermique ; la température, le soir, était de 37° 4 ; le lendemain matin 37° ; pas d'albumine dans les urines.

Le 28 mai. L'amélioration continue ; le malade reçoit une injection intra-veineuse de 0.75 centigrammes de 1116 ; pas de réaction thermique, pas d'albumine.

Le 29 mai. L'état du malade est excellent, les condylomes et l'éruption papuleuse ont complètement disparu.

Le malade quitte l'hôpital le 1^{er} juin complètement blanchi.

OBSERVATION IV

R... Joseph, âgé de 27 ans, exerçant la profession de manœuvre ; entre à l'hôpital Saint-Pothin le 11 juin 1913.

Le malade ne s'est pas aperçu de l'accident primitif.

Il y a trois mois environ, il remarqua sur son corps une légère éruption cutanée à laquelle il ne prit d'abord aucune attention. Cette éruption ne disparaît pas, mais va au contraire en s'aggravant. En même temps le malade constate l'apparition d'accidents du côté de sa bouche et de son pharynx ; sa voix devient enrrouée et il éprouve une certaine gêne à la déglutition.

Actuellement, on note une roséole généralisée, petites papules disséminées indifféremment sur tout le corps. Dans la bouche, sur la langue on note plusieurs plaques muqueuses. La gêne à la déglutition persiste toujours.

Le 12 juin. Le malade reçoit une injection intra-veineuse de 0.40 centigrammes de 1116.

Rien à noter après l'injection. La température, le soir, était de 38° 1 ; le lendemain matin, 37° 2.

Pas de traces d'albumine dans les urines.

Pas de céphalée, pas d'accidents toxiques.

Le 19 juin. Toutes les lésions sont en voie de régression. Les plaques muqueuses ont presque complètement disparu, la roséole a légèrement pâli.

Le malade reçoit une nouvelle injection intra-veineuse de 0.50 centigrammes de 1116.

A la suite de cette injection, le malade présente une légère réaction thermique. Sa température était de 38° 1 le soir et de 39° 0 le lendemain matin.

Rien dans les urines.

Le 3 juillet. Les plaques muqueuses siégeant au niveau de la bouche ont complètement disparu ; seule persiste encore une légère roséole.

Le malade reçoit une troisième injection intra-veineuse de 0.45 centigrammes de 1116.

Rien à noter après l'injection, pas de réaction thermique, pas d'albumine dans les urines.

Le 10 juillet. Quatrième injection intra-veineuse de 0.50 centigrammes de 1116, très bien supportée.

Le malade quitte l'hôpital le 12 juillet complètement rétabli et sans avoir présenté d'accident toxique sérieux après l'injection.

Les lésions ont complètement disparu ; cependant, au niveau des éléments constituant la roséole, on note une pigmentation brune très marquée. Est-elle imputable à la préparation ?

OBSERVATION V

C... Elie, âgé de 18 ans exerçant la profession de tôlier, entre à l'hôpital Saint-Pothin le 9 juillet 1911.

Le chancre initial date de 4 mois et a été traité par une injection de salvarsan à Montpellier.

Le malade ne peut préciser la quantité de médicament injectée. Pas d'accident toxiques après l'injection.

Le malade nous raconte qu'après le salvarsan il a subi une série de 14 injections de biodure à raison d'une tous les deux jours.

Actuellement ce malade se présente avec des syphilides secondaires nombreuses. Les lésions consistant en plaques muqueuses siégeant surtout sur les bords latéraux de la langue ainsi que sur les piliers antérieurs.

Sur le corps on note une légère roséole.

Le 12 juillet le malade reçoit une injection intra-veineuse de 0,45 centigrammes de 1116.

La température prise le soir de l'injection est de 38° ; le lendemain matin 36,8 ; pas d'albumine dans les urines ; pas d'accidents toxiques consécutifs à l'injection ; pas de céphalée.

Le 13 le malade en voie d'amélioration reçoit une deuxième injection intra-veineuse de 0,45 centigrammes de 1116.

Température : le soir 38,6, le lendemain matin 37,5. On note dans les urines un léger disque d'albumine.

Le 26 juillet les plaques muqueuses sont complètement cicatrisées, seule la roséole persiste encore quoique très atténuée. Le malade reçoit une troisième injection de 0 gr. 55 de 1116 ; pas de réaction ; l'injection est parfaitement tolérée.

Le 28 le malade quitte l'hôpital complètement blanchi, tous les accidents ont disparu sans laisser de trace.

OBSERVATION VI

L... Eugène, âgé de 26 ans, garnisseur, entre à l'hôpital Saint-Pothin le 7 juillet 1913.

La maladie a débuté il y a environ un mois et demi. Le 15 mai dernier le malade constata sur la verge, dans le sillon balanoprépucial tout, à côté du frein, la présence d'un petit bouton blanchâtre ; ce petit bouton fut suivi d'une ulcération actuellement très bien visible. Cette ulcération est de forme arrondie, les bords sont un peu surélevés et non décollés, le fond est plat, d'aspect lardacé.

Cette lésion ne suppure presque pas.

Dans l'aîne gauche on note une volumineuse pléiade ganglionnaire dont l'un est nettement plus gros que les autres. Tous les ganglions sont durs et indolores.

On ne note aucun accident du côté de la cavité buccale mais sur tout le corps on trouve une roséole papuleuse très marquée.

Le 8 juillet. Le malade reçoit une injection intra-veineuse de 0,45 centigrammes de 1116.

Rien de particulier à noter après l'injection, la température le soir était de 38,4 le lendemain matin de 36,5.

L'examen des urines ne révèle pas d'albumine.

Le 15 juillet. Le chancre est en bonne voie de cicatrisation, les ganglions ont un peu diminué de volume, la roséole a légèrement pâli.

Le malade reçoit une nouvelle injection intra-veineuse de 0,50 centigrammes de 1116. Cette injection est très bien supportée, pas de

réaction thermique ; température : le soir, 36,9, le lendemain matin 37. Rien dans les urines.

Le 22 juillet. Le malade reçoit une troisième injection intra-veineuse de 0,55 centigrammes de 1116. L'injection ne détermine aucun accident toxique, pas de réaction thermique, pas d'albumine dans les urines.

Le 31 juillet. Le chancre est complètement cicatrisé, la roséole a presque complètement disparu. Le malade reçoit encore une injection intra-veineuse de 0,50 centigrammes de 1116, injection très bien tolérée.

Le 2 août le malade quitte l'hôpital, son éruption papuleuse a complètement disparu mais il persiste au niveau de chaque élément une pigmentation très marquée.

OBSERVATION VII

M... Etienne, âgé de 18 ans, exerçant la profession de manœuvre, entre à l'hôpital Saint-Pothin le 18 avril 1913.

Le début de la maladie remonte, au dire du malade, au mois de décembre 1912. L'accident primitif siégeait sur la verge dans le sillon balanopréputial. On ne trouve plus actuellement qu'une cicatrice blanchâtre et indurée.

La roséole a passé inaperçue et le malade vient à l'hôpital pour des maux de gorge et une gêne très accentuée pour la déglutition.

L'examen de la gorge et de la cavité buccale nous révèle l'existence de plusieurs plaques muqueuses siégeant sur les bords de la langue sur la face interne des joues et des lèvres et sur l'amygdale gauche.

Le 22 avril, le malade reçoit 0,40 centigrammes de 1116 en injection intra-veineuse.

La température, le soir, était de 38,2, le lendemain matin de 37,5; pas d'albumine dans les urines.

Le 30 avril tous les accidents ont disparu, le malade quitte l'hôpital.

OBSERVATION VIII

D... Henriette, âgée de 24 ans. entre à l'hôpital Saint-Pothin le 8 juin 1913.

La malade entre dans le service pour une éruption papuleuse de nature spécifique généralisée à tout le corps.

A l'examen des organes génitaux, on remarque entre la grande lèvre droite et la face interne de la cuisse, la présence de trois ulcérations actuellement en voie de cicatrisation.

Dans la cavité bucale on note plusieurs plaques muqueuses siégeant sur les bords et au niveau de la pointe de la langue.

Sur l'amygdale droite se trouve une ulcération assez étendue. L'amygdale gauche ne présente pas de trace d'ulcération, mais elle est recouverte d'une sorte d'enduit opalin blanchâtre.

Grosse adénite sous maxillaire du côté droit. Cette adénite est dure et peu douloureuse.

Le 19 juin. La malade reçoit une injection intra-veineuse de 40 centigramme de 1116.

La température le soir était de 38°5, le lendemain matin de 37°4. Après l'injection et durant la nuit, la malade a eu quelques vomissements et un peu de céphalée. L'examen des urines ne révèle pas d'albumine.

Le 26 juin. Les plaques muqueuses ont complètement disparu, l'ulcération de l'amygdale est sensiblement améliorée, les ulcérations siégeant sur les cuisses sont presque complètement cicatrisées.

La malade reçoit une deuxième injection intra-veineuse de 40 centigrammes de 1116.

L'injection est très bien supportée, pas de réaction thermique, pas de phénomènes toxiques, pas d'albumine dans les urines.

Le 3 juillet. L'ulcération de l'amygdale a disparu, les ulcérations siégeant au niveau des organes génitaux sont complètement cicatrisées; l'adénite sous maxillaire a presque complètement disparu. Seule, l'éruption cutanée persiste encore quoique très diminuée.

La malade reçoit une troisième injection intra-veineuse de 45 centigrammes de 1116, l'injection est parfaitement tolérée.

Le 5 juillet la malade quitte l'hôpital; de tous les accidents qu'elle a présentés, on ne note plus qu'une pigmentation très marquée au niveau des éléments pustuleux disparus.

OBSERVATION IX

F... Eugène, 49 ans, propriétaire, entre à l'hôpital Saint-Pothin le 9 avril 1913.

Le malade a vu apparaître son chancre à la fin de décembre 1912.

Huit jours après l'apparition du chancre, éruption secondaire. Cette éruption qui persiste actuellement est caractérisée par une roséole maculo-papuleuse dont les papules présentent une surface arrondie de 20 millimètres de diamètre environ et une saillie de 2 à 3 millimètres. Certaines papules présentent un aspect squameux.

On note de plus des syphilides acnéïques au niveau du sillon naso-labial.

Dans la bouche, nombreuses plaques muqueuses.

Retentissement ganglionnaire peu marqué.

Le lendemain de son entrée, le malade se plaint d'une impossibilité relative d'extension du biceps, l'insertion inférieure de ce muscle est douloureuse, la palpation du muscle biceps lui-même ne révèle aucune douleur.

Le 11 Avril le malade reçoit en injection intra-veineuse 40 centigrammes de 1116.

Une heure et demie environ après l'injection, le malade est pris de frissons; ces frissons ont duré pendant 2 heures environ. Le soir, la température était de 38°6, le lendemain l'état général est excellent, la température est de 37°5, pas d'albumine dans les urines.

L'éruption a déjà pâli sensiblement, la contracture du biceps a également diminué, les plaques muqueuses prennent une teinte opaline et tendent à disparaître.

Le 16 Avril, injection intra-veineuse de 1116, 45 centigrammes,

température le soir 37°3, le lendemain matin 37°. Rien dans les urines.

Le 21 Avril, injection intra-veineuse de 1116, 45 centigrammes, température, le soir 37°, le lendemain matin 36°9; pas de réaction, pas d'albumine dans les urines.

Le 26 Avril. Toutes les lésions ont à peu près complètement disparu. Le malade reçoit encore une injection intra-veineuse de 50 centigrammes de 1116. Cette injection est supportée aussi bien que les précédentes; température le soir 37°7, le lendemain matin 37°1, rien dans les urines.

Le malade quitte l'hôpital ne présentant plus aucun accident.

OBSERVATION X

A... Ali ben Amed, 28 ans, exerçant la profession de marchand ambulant, entre à l'hôpital Saint-Pothin le 23 juillet 1913.

Le malade a contracté la syphilis il y a environ 4 mois.

Actuellement on ne retrouve plus aucune trace de l'accident primitif.

On note seulement la présence au niveau de la commissure gauche des lèvres d'une plaque muqueuse de forme ovale ayant une longueur de 7 à 8 millimètres environ.

Sur la lèvre supérieure et sur la lèvre inférieure on trouve également des plaques muqueuses. On en trouve aussi au niveau de l'amygdale gauche.

Le malade a de la gêne à la déglutition.

Enfin le malade est porteur d'une blennorrhagie datant de plus d'un an.

Le 24 juillet, Première injection intra-veineuse de 0,45 centigrammes de 1116, rien de particulier à noter après cette injection.

Température le soir 37,5, le lendemain matin 37,6, les urines ne présentent pas d'albumine.

Le 29 juillet. Les plaques muqueuses ont presque complètement disparu, la gêne à la déglutition n'existe plus.

Le 31 juillet. Le malade reçoit une deuxième injection intraveineuse de 1116 de 0,50 centigrammes. Rien de particulier à noter après l'injection.

Température le soir 37,4, le matin, 37,6, pas d'albumine dans les urines.

Le 3 août. Tous les accidents présentés par ce malade ont complètement disparu.

Le 7 août. Le malade reçoit une dernière injection de 0,55 centigrammes de 1116. Cette injection est aussi bien tolérée que les précédentes.

Le malade quitte l'hôpital complètement blanchi.

OBSERVATION XI

V... Pierre, âgé de 24 ans, exerçant la profession d'apprenteur, entre à l'hôpital Saint-Pothin le 25 juin 1913.

Le malade a eu en mars dernier un chancre du fourreau dont on voit encore la cicatrice, depuis il n'a suivi aucun traitement.

Il y a deux mois environ il a vu apparaître des syphilides malignes précoces disséminées sur tout le corps mais principalement au niveau du dos, au niveau de la poitrine et au niveau de la face.

Actuellement on n'aperçoit que des cicatrices jambonnées mais on note sur le scrotum 3 syphilides en voie d'évolution.

Il existe encore une roséole très nette, quelques syphilides érosives dans la gorge, et au niveau de l'anus quelques très gros condylomes.

Le 28 juin. Le malade reçoit une injection intra-veineuse de 0,45 centigrammes de 1116. On ne note rien de particulier après cette injection. La température, le soir, était de 38,3, le lendemain matin de 37,5, pas d'albumine dans les urines.

Donc cette injection a été suivie d'une réaction fébrile très nette.

Le 5 juillet. Les lésions présentées par ce malade sont en voie d'amélioration, les syphilides de la gorge complètement disparues.

On fait au malade une nouvelle injection intra-veineuse de 0,45 centigrammes de 1116.

Après l'injection réaction fébrile.

Température : le soir, 38,5, le lendemain matin 37,7, l'examen des urines ne montre pas d'albumine.

Le 12 *juillet*, troisième injection intra-veineuse de 0,50 centigrammes de 1116, pas de réaction fébrile, pas d'albumine dans les urines.

Le 15 *juillet* toutes les lésions présentées par le malade ont complètement disparu, le malade quitte l'hôpital.

Mais une injection intra-veineuse de 150 à 180 centimètres cubes est par elle-même une cause de troubles circulatoires et de réflexes immédiats. D'autre part, elle nécessite toujours des précautions spéciales. Aussi, plusieurs médecins ont-ils essayé de réduire le volume des solutions employées. A la clinique de l'Antiquaille, on a fait quelques injections de solutions de 1116 concentré à raison de 40 à 50 centigrammes de 1116 pour 10 à 20 centimètres cubes de dissolvant.

L'observation qui suit est celle d'un malade qui a reçu successivement trois de ces injections ; le traitement a été bien supporté, mais l'emploi de cette technique demande une étude ultérieure plus complète.

OBSERVATION XII

G... Emile, âgé de 18 ans, exerçant la profession de chaudronnier, entre à l'hôpital Saint-Pothin le 6 juin 1913.

L'accident primitif remonte à un mois environ et siège sur la verge, dans le sillon balano-préputial ; ses dimensions sont à peu près celles d'une pièce de 50 centimes. Dans l'aîne nombreux ganglions durs et indolores.

Quelques jours avant son entrée à l'hôpital, le malade a constaté sur son corps une éruption de roséole actuellement très nette et généralisée à tout le corps.

Le malade se plaint aussi d'une violente céphalée.

Pas d'accidents du côté de la muqueuse buccale.

Le 12 juin, le malade reçoit une injection intra-veineuse de 0.40 centigrammes de 1116 dans 10 centimètres cubes d'eau bidistillée.

Après l'injection, rien de particulier à noter, pas de phénomènes toxiques consécutifs.

La température, le soir, était de 38° 2 ; le lendemain matin 37° 1 ; pas de traces d'albumine dans les urines.

Le 19 juin. Le chancre est en voie de cicatrisation, la roséole a légèrement pâli, la céphalée a disparu.

Le malade reçoit une deuxième injection intra-veineuse de 0.40 centigrammes de 1116 dans 10 centimètres cubes d'eau bidistillée.

Rien à noter après l'injection ; le malade ne présente pas de réaction thermique.

Température, le soir, 37° 5 ; le lendemain matin 37°. Pas d'albumine dans les urines.

Le 26 juin. Le chancre est complètement cicatrisé, les ganglions inguinaux persistent encore quoique moins volumineux, la céphalée n'a pas reparu. Seule la roséole persiste encore très légère.

On pratique la troisième injection de 0.50 centigrammes dans 10 centimètres cubes d'eau bidistillée ; l'injection est parfaitement supportée, et le malade part, ne présentant plus aucune trace d'accident, le 30 juin.

CHAPITRE V

Les Accidents

Les phénomènes observés après l'administration du IHI6 varient évidemment suivant les doses employées et suivant les individus.

Tout d'abord, qu'on emploie les injections intramusculaires ou les injections intra-veineuses, nous devons distinguer deux sortes d'accidents :

1° Ceux qui sont imputables à une faute de préparation ou à une faute de technique opératoire ;

2° Ceux qui sont dûs à l'action même des médicaments.

Dans le premier groupe, se placent les abcès, les phlegmons, qui peuvent prendre naissance aux points où on a pratiqué l'injection. Abcès et phlegmons provenant soit du manque d'asepsie du champ opératoire, de l'opérateur, des instruments employés, soit du défaut de stérilisation de la solution injectée.

Ces abcès, qui apparaissent en général deux à trois jours après l'injection, sont très douloureux et doivent être traités par les pansements humides et l'incision précoce.

Nous signalerons encore les accidents qui peuvent se

produire lorsque dans le cas d'une injection intra-veineuse l'aiguille n'ayant pas pénétré dans la veine, le liquide vient à fuser dans les tissus cellulaires environnants.

Nous avons déjà parlé au chapitre de la technique opératoire, de ces boules d'œdème dures et douloureuses qui se résorbent lentement et qu'il est facile d'éviter avec une bonne technique opératoire.

Plus intéressants sont les accidents du deuxième groupe : ceux dus à l'effet du médicament lui-même.

Lorsqu'on injecte une dose de 8 à 10 milligrammes par kilog, le plus souvent on n'observe pour tout symptôme anormal qu'une vague sensation de fatigue qui dure quelques heures à peine.

Parfois on note une légère céphalée. Cette céphalée survient en général quelques heures après l'injection (en moyenne deux à trois heures), mais elle ne persiste pas très longtemps et, le lendemain de l'injection, elle a presque toujours disparu complètement. Encore faut-il remarquer que cette céphalée est très supportable ; plusieurs malades avouent qu'elle est peu de chose à côté des douleurs violentes d'origine spécifique. Ces dernières peuvent subir une exacerbation à la suite de l'injection tout comme si la céphalée causée par l'injection venait s'ajouter à la céphalée spécifique, comme le montre l'observation III.

Après la première injection, on observe d'une façon presque constante une réaction fébrile et quelques frissons. En général, cette poussée fébrile atteint rarement plus de 39°, elle varie presque toujours entre 38° et 39°.

Dans tous les cas, le lendemain de l'injection la tem-

pérature est revenue à la normale ; cependant, dans un cas, la température a persisté à 39° pendant trois jours.

Il est assez rare de noter une nouvelle élévation thermique après les deuxième, troisième, quatrième injections du 1116.

Du côté de l'appareil digestif, après l'administration de 1116, on peut noter des vomissements et de la diarrhée.

Les vomissements sont assez rares et, tout au moins, peu abondants ; nous les avons observés chez quatre des malades traités à la clinique de l'Antiquaille. Ils se produisent quatre heures environ après l'injection et cessent rapidement.

La diarrhée nous semble plus rare, et c'est à peine si nous avons pu l'observer chez deux des malades traités. Cette diarrhée cesse en général le lendemain de l'injection.

Nous avons trouvé de l'albumine chez deux des malades soumis au traitement par le 1116. Un examen des urines était fait systématiquement avant chaque injection.

Le premier a présenté, après la première injection, un léger disque d'albumine ; on a continué malgré cela le traitement par le 1116, et, après l'injection suivante, la présence d'albumine dans les urines n'a plus été constatée. Le deuxième présentait à son entrée dans le service un très léger disque d'albumine. Après la première injection, la quantité d'albumine avait augmenté d'une façon très appréciable. Voici d'ailleurs son observation ;

OBSERVATION XIII.

T... Paul, âgé de 48 ans, courtier, entré à l'hôpital Saint-Pothin le 14 avril 1913.

La maladie a débuté en janvier 1913 par un chancre siégeant sur la verge, la cicatrice est encore nettement visible au niveau du gland, ce chancre s'est accompagné d'un retentissement ganglionnaire très marqué.

Actuellement, le malade se plaint de maux de gorge, il a de la difficulté pour avaler, raucité très nette de la voix, céphalée nocturne.

A l'examen, on note la présence de plaques muqueuses au niveau de la commissure des lèvres, sur la langue et au niveau des amygdales.

Sur les bourses et à l'anus condylomes plats.

A la face et à la partie moyenne du mollet gauche, syphilides papuleuses.

Le 16 Avril, le malade reçoit une injection intra-veineuse de 40 centigrammes de 1116. Dans la soirée qui suit cette injection, on ne note rien d'intéressant si ce n'est une légère céphalée; la température est de 38°.

Le lendemain, les urines de ce malade deviennent épaisses et foncées, elles prennent une teinte acajou très prononcée. Disque d'un demi centimètre d'albumine. La teinte de ces urines fait penser à la présence du sang, on essaie la réaction avec la teinture de gaïac et l'essence de térébenthine ozonisée; elle est négative.

Le 26 Avril, le traitement est continué par le salvarsan.

Enfin, nous relatons une dernière observation: c'est celle d'une malade qui, à la suite d'une injection intra-veineuse de 40 centigrammes de 1116, a présenté en plus des phénomènes d'intolérance déjà relatés: céphalée violente, diarrhée profuse, vomissements abondants, une

éruption intense, éruption herpétiforme ayant son maximum d'intensité au niveau de la face et des avant-bras. En présence de ces phénomènes, on a cru devoir cesser l'administration du 1116.

OBSERVATION XIV

B... Anne, âgée de 26 ans, journalière, entre à l'hôpital Saint-Pothin le 26 juin 1913.

Le début de la maladie remonte à 3 mois environ, la malade n'a suivi aucun traitement spécifique.

Actuellement, on constate au niveau des organes génitaux la présence de nombreux condylomes disséminés sur les grandes lèvres.

L'examen au spéculum montre que la lèvre postérieure du col utérin est ulcérée.

Condylomes abondants au niveau de la marge de l'anus.

Dans la gorge, ulcérations sur les amygdales et particulièrement sur l'amygdale droite, nombreuses plaques muqueuses sur les bords de la langue et sur la face postérieure des lèvres.

Sur le corps, on note encore une roséole pustuleuse dont les éléments semblent en voie de cicatrisation.

Le 28 juin. la malade reçoit une injection intra-veineuse de 40 centigrammes de 1116.

L'injection est pratiquée à 11 heures du matin avec toutes les précautions d'asepsie habituelles.

Quelques heures après l'injection, la malade se plaint d'une violente céphalée, puis elle est prise de vomissements assez abondants. L'agitation devient très forte et dans la nuit on note une diarrhée assez profuse.

La température le soir était de 39°2, le lendemain matin, de 38°4.

Le 3 juillet, la malade présente des lésions symétriques d'herpès à la face et aux avant-bras consécutives au 1116.

On cesse le 1116.

Nous n'avons jamais observé, à la suite du traitement par le 1116, de troubles de la vue ou de l'audition, ni de troubles nerveux graves d'aucune sorte.

En somme, aucun des malades traités n'a présenté des accidents extrêmement graves comme on a pu en constater avec l'emploi du salvarsan.

On doit cependant éviter d'administrer le 1116 chez les malades qui présentent des altérations du cœur et des vaisseaux, myocardite, angine de poitrine, aortite, sclérose.

On l'évitera également chez les malades dont le foie est congestionné ou atteint de cirrhose. Enfin, on devra vérifier très soigneusement l'état des reins avant d'entreprendre le traitement.

En conclusion, MM. Nicolas et Moutot n'ont jamais observé à la suite des injections de 1116 d'accidents graves, mais ils ont constaté les mêmes réactions, les mêmes petits phénomènes d'intolérance, qu'après les injections de salvarsan ; ils n'oseraient en conclure à la non possibilité d'accidents graves, le nombre de leurs injections étant jusqu'ici restreint. Ce n'est qu'après plusieurs centaines d'injections de salvarsan qu'ils ont eu l'occasion d'en constater.

CHAPITRE VI

Les résultats thérapeutiques

Quelles indications thérapeutiques pouvons-nous tirer des observations qui précèdent ?

Tout d'abord, tous les malades traités par le 1116 ont vu leurs accidents rétrocéder et disparaître.

L'accident initial, le chancre, se cicatrise rapidement, notablement plus vite qu'avec le traitement mercuriel.

Il est évident que la durée de la cicatrisation dépend de l'étendue de la lésion, mais il est certain que le 1116 possède des propriétés cicatrisantes qui se manifestent très activement sur toute perte de substance syphilitique. Le tissu, granulomateux, subit de ce chef une excitation fibroblastique exaltant la fonction collagène des éléments conjonctifs et substitue en quelques jours une cicatrice souple à des bourgeons charnus de mauvaise nature, C'est ce que l'on constate le plus souvent.

Ce qui frappe surtout, c'est l'étonnante rapidité avec laquelle on voit disparaître les accidents muqueux de tous sièges et de toute nature chez tous les malades traités, porteurs de plaques muqueuses au niveau de la cavité buccale ; nous avons pu constater, dès le lendemain de la première injection, une amélioration considérable.

Les syphilides avaient déjà bien meilleur aspect, et surtout la gêne éprouvée par certains malades pendant la déglutition avait très rapidement disparu.

La disparition de la douleur coïnciderait avec la disparition du tréponème au niveau de ces lésions. (M. Mouneyrat). Ce fait est important à noter ; il peut jouer un grand rôle au point de vue de la prophylaxie de la syphilis.

Les syphilides papuleuses et la roséole disparaissent lentement et on les retrouve encore quelquefois après la deuxième et la troisième injections.

Un fait intéressant à noter : c'est la persistance d'une pigmentation brunâtre aux points où siègent ces lésions. Cette pigmentation, que nous trouvons dans les observations IV, VI, VIII, nous a paru beaucoup plus intense et beaucoup plus fréquente que chez les malades traités par le 606 et le 914.

La céphalée, présentée par certains malades, cesse assez rapidement après la première injection. Parfois, cependant, on note une légère exacerbation dans les heures qui suivent immédiatement l'injection.

A la clinique de l'Antiquaille, aucun malade présentant des accidents tertiaires n'a été traité par le 1116, mais nous relaterons les résultats communiqués par le Docteur Dupont.

Les syphilides ulcéreuses, les gommes cutanées ulcérées se cicatrisent rapidement, en général, en moins de dix jours, même dans le cas où l'ulcération date de plusieurs années et s'accompagne de sclérose.

Dans les ostéites, les douleurs spontanées ou provoquées par la pression disparaissent vite, mais la tumé-

faction osseuse ne régresse que lentement et met de deux à trois mois pour disparaître. De même dans les ostéo-arthrites, le 1116 se montre très actif.

Dans un cas de syphilides tertiaires palmaires, les lésions se sont améliorées dès la deuxième injection et ont disparu en une dizaine de jours.

Enfin, un malade présentant une syphilis cérébrale chronique a été traité par le 1116 ; chez ce malade, les accidents cérébro-méningés débutèrent il y a deux ans. C'est d'abord une névrite optique avec amaurose complète, puis, presque en même temps, une paralysie du moteur oculaire commun avec strabisme divergent sans ptosis ; sans doute sous l'action du traitement mercuriel, l'affection paraît subir un temps d'arrêt. Cependant, les lésions ne régressent pas, mais au bout d'un an, des lésions nouvelles se manifestent et en trois mois se succèdent un affaiblissement de la vision à gauche, dû probablement à une névrite optique, une hémiplégie passagère avec aphasie, une crise d'épilepsie avec amnésie passagère, de la céphalée violente au point de causer l'insomnie ; on fait le traitement par le 1116. En quelques jours la vision redevient normale, à droite la céphalée disparaît ; seules, les lésions anciennes, vieilles de deux ans, persistent et ne semblent guère s'améliorer.

Aucun cas de manifestation para-syphilitique n'a encore été traité par le 1116.

Nous ne parlerons pas de l'action du 1116 sur la réaction de Wassermann, n'ayant pu faire d'étude méthodique sur ce sujet.

En résumé, le 1116 employé depuis peu dans le traitement de la syphilis, est un bon médicament ; son

action est incontestable sur les manifestations spécifiques de toute nature. Il semble même un peu plus actif que le 914, ou néo-salvarsan, à dose correspondante. Il ne semble pas vaso-dilatateur, et nous n'avons jamais observé chez les malades traités, cette congestion qui survient souvent après les injections de 606.

Il ne semble pas ou peu neurotrope ; en tout cas, nous n'avons pas observé jusqu'ici de phénomènes nerveux après son administration.

Enfin, nous remarquerons qu'on peut passer, sans inconvénient, du traitement par le 606 ou le 914, au traitement par le 1116 et réciproquement comme le montre l'observation n° I.

Mais, pas plus que les autres préparations arsénicales, le 1116 ne peut permettre d'affirmer en un temps court la guérison complète de la syphilis.

En conséquence, il est indiqué après un traitement arsenical, de continuer un traitement méthodique de fond avec les préparations déjà employées depuis longtemps : mercure et iodure.

CONCLUSIONS

I. — Parmi les préparations nouvelles à base d'arsenic, le 11116 ou Galyl, découvert par M. Mouneyrat, mérite de prendre rang parmi les préparations les plus actives dans le traitement de la syphilis.

II. — En effet, son activité se manifeste à toutes les périodes de la syphilis : tous les malades chez qui nous l'avons vu employer, ont vu leurs accidents rétrocéder et disparaître. Il semble qu'à doses équivalentes il doive au point de vue activité, être considéré comme voisin du salvarsan, supérieur au néo-salvarsan.

III. — Jusqu'ici nous n'avons pas vu d'accidents graves ; mais cependant au point de vue toxicité clinique, il semble se rapprocher du salvarsan, donnant les mêmes réactions et les mêmes symptômes d'intolérance que ce sel en injections intra-veineuses.

IV. — La technique de préparation des solutions pour injections intra-veineuses est des plus simples: dissolution immédiate de la préparation commerciale dans de l'eau distillée environ 150 centimètres cubes pour 45 à 65 centigrammes dans nos essais.

La question des injections de 1116 en solutions concentrées ne nous paraît pas encore au point ; d'où, infériorité sur le néo-salvarsan.

V. — Les injections, dans nos cas, ont été faites à doses progressives de 30 à 65 centigrammes et espacées de huit jours environ.

Le Président de la Thèse,

VU : NICOLAS.

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 29 novembre 1913.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur et par délégation :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

L. JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

BALZER. — Contribution à l'étude des injections huileuses de néo-salvarsan. *Bulletin de la Société Française de dermatologie et de syphiligraphie*, juillet 1912.

BAYET. — Injections de néo-salvarsan en solutions concentrées, *Journal de Bruxelles* n° 25, 1913.

CHAUVEL. — Traitement de la syphilis par l'arsénobenzol. *Thèse de Bordeaux* 1912.

DE BEURMANN, MOUNEYRAT et TANON. — Contribution à l'étude de l'arsénothérapie dans la syphilis, *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, janvier 1913.

DUPONT. — Traitement de la syphilis et de la maladie du sommeil par les arsénicaux.

EHRLICH. — Conférence sur la chimiothérapie, du 8 août 1913, *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, octobre 1913.

GAUCHER. — Traitement de la syphilis.

LAVERAN et ROUSKIJ. — Le galyl dans les trypanosomiasés, *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, N° 7, 9 juillet 1913.

Journal de médecine interne du 10 février 1912.

La province médicale, n° 27 5 juillet 1913. Deux nouveaux dérivés arsénicaux antisypilitiques.

La Presse Médicale, n° 89 1^{er} novembre 1913. Le 1116 ou galyl et le 1151 ou Ludyl.

Paris Clinique et Thérapeutique, n° 17, 5^e février 1913. Arsénothérapie dans la syphilis.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	13
CHAPITRE I. — Historique.	15
CHAPITRE II. — Etude Physco-chimique , Physiologique Toxicologique	23
CHAPITRE III. — Technique opératoire	31
CHAPITRE IV. — Observations.	36
CHAPITRE V. — Les Accidents	50
CHAPITRE VI. — Les Résultats thérapeutiques.	56
CONCLUSIONS.	60
BIBLIOGRAPHIE	62

